

УДК 615.322:615.072

Олександр ДОБРОВОЛЬНИЙ

кандидат фармацевтичних наук, докторант кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-1640-4813**SCOPUS:** 57222389825**Лена ДАВТЯН**

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (ldavtian@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7827-2418**SCOPUS:** 6506391950

Бібліографічний опис статті: Добровольний О., Давтян Л. (2025). Якість комбінованих лікарських засобів рослинного походження відповідно до вимог Європейського агентства лікарських засобів. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 167–174, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-167>

ЯКІСТЬ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ ЄВРОПЕЙСЬКОГО АГЕНТСТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Актуальність. Комбінація декількох рослинних активних фармацевтичних інгредієнтів може значно розширювати діапазон фармакологічної дії лікарського засобу та/або підсилювати дію один одного. Це може бути безперечною перевагою комбінованих лікарських засобів над монопродуктами. Проте введення у склад додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів значно збільшує і без того широкий спектр фітохімічних конститuantів, що потенційно ускладнює стратегію контролю готового продукту. Інструментами для розроблення і реалізації стратегії контролю комбінованого рослинного лікарського засобу можуть бути відповідні настанови Європейського агентства лікарських засобів.

Мета дослідження – вивчити та проаналізувати європейські нормативні вимоги до якості комбінованих рослинних лікарських засобів. Оцінити перспективи їх імплементації на етапах розроблення специфікації, методів аналізу та стратегії контролю у процесі виробництва.

Матеріал і методи. Під час проведення дослідження було використано бібліосемантичний метод. Матеріалами дослідження були настанови Європейського агентства лікарських засобів, Директиви Європейського Союзу, Державна фармакопея України, Європейська фармакопея та Державний реєстр лікарських засобів України.

Результати дослідження. Рослинний лікарський засіб має бути проконтрольований за всіма відповідними параметрами, має бути гарантована його стабільність. Зокрема, обов'язковими тестами є ідентифікація та кількісне визначення кожного активного фармацевтичного інгредієнта, що входить у склад готового продукту. Проведений аналіз свідчить про потенційну складність реалізації належної гарантії якості комбінованих лікарських засобів рослинного походження, що насамперед пов'язана з їхнім мультикомпонентним складом. Зважаючи на потенційні складнощі, Європейське агентство лікарських засобів пропонує спеціальні алгоритми щодо ідентифікації та кількісного визначення індивідуальних активних фармацевтичних інгредієнтів у складі комбінації.

Висновок. Визначено, що стратегія контролю якості комбінованих лікарських засобів рослинного походження залежить від характеристик активних фармацевтичних інгредієнтів, а саме вмісту в них компонентів з відомою терапевтичною активністю або активних маркерів. Встановлено, що більшість рослинних активних фармацевтичних інгредієнтів не є стандартизованими або кількісно визначеними субстанціями/препаратами. Отже, розроблення і реалізація стратегії контролю таких активних субстанцій у складі лікарського засобу є найбільш складним завданням. За результатами проведеного дослідження можна говорити про перспективність і необхідність імплементації вимог Європейського агентства лікарських засобів на етапах розроблення специфікації, методів аналізу та контролю у процесі виробництва комбінованих лікарських засобів рослинного походження.

Ключові слова: лікарський засіб, рослинна сировина, технологія, технологічний процес, специфікація, активний фармацевтичний інгредієнт, фармацевтична розробка, контроль виробництва.

Oleksandr DOBROVOLNYI

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Doctoral Candidate at the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska Street, 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-1640-4813

SCOPUS: 57222389825

Lena DAVTIAN

Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 9, Dorohozhytska Street, Kyiv, Ukraine, 04112 (ldavtian@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7827-2418

SCOPUS: 6506391950

To cite this article: Dobrovolnyi O., Davtian L. (2025). Yakist kombinovanykh likarskykh zasobiv roslynnoho pokhodzhennia vidpovidno do vymoh Yevropeiskoho ahentstva likarskykh zasobiv [Quality of combination herbal medicinal products in accordance with requirements of European Medicines Agency]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 167–174, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-167>

QUALITY OF COMBINATION HERBAL MEDICINAL PRODUCTS IN ACCORDANCE WITH REQUIREMENTS OF EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Actuality. The combination of several active pharmaceutical ingredients of herbal origin can significantly extend the range of pharmacological action of the medicinal product and/or enhance the effect of each other. This can be an undeniable advantage of combined medicinal products over mono-products. However, the introduction of additional active pharmaceutical ingredients into the composition significantly increases the already wide spectrum of phytochemical constituents, which potentially complicates the control strategy of the finished product. The relevant guidelines of the European Medicines Agency can be tools for the development and implementation of a control strategy for a combination herbal medicinal product.

The aim of research. To study and analyze European regulatory requirements for the quality of combination herbal medicines products. To assess of the prospects for their implementation at the stages of developing specifications, analytical methods and in-process control strategy.

Material and methods. The bibliosemantic method was used in conducting research. The study materials were the guidelines of European Medicines Agency, European Union directives, State Pharmacopoeia of Ukraine, European Pharmacopoeia and State Register of Medicinal Products of Ukraine.

Research results. Herbal medicinal product must be controlled for all relevant parameters and its stability must be guaranteed. In particular, mandatory tests are the identification and assay of each active pharmaceutical ingredient included in the finished product composition. The analysis conducted indicates the potential complexity of implementing adequate quality assurance of combination herbal medicinal products which is primarily related to their multi-component composition. Considering the potential difficulties the European Medicines Agency proposes special algorithms for the identification and assay of individual active pharmaceutical ingredients in the combination.

Conclusion. It has been determined that the quality control strategy for combined herbal medicinal products depends on the characteristics of the active pharmaceutical ingredients namely the content of components with known therapeutic activity or active markers. It has been found that most active pharmaceutical ingredients of herbal origin are not standardized or quantified herbal substances/herbal preparations. Therefore, the development and implementation of a strategy to control such active ingredients in the composition of a finished medicinal product is the most challenging task. Based on the review results, it can be concluded about the prospects and necessity of implementing the requirements of the European Medicines Agency at the stages of developing specifications, methods of analysis and in-process control of combination herbal medicinal products.

Key words: medicinal product, herbal substance, technology, technological process, specification, active pharmaceutical ingredient, pharmaceutical development, process control.

Вступ. Актуальність. Лікарські засоби (далі – ЛЗ) рослинного походження, за визначенням Директиви 2001/83/ЄС, є лікарськими засобами, які у своєму складі містять активні фармацевтичні інгредієнти (далі – АФІ) суто рослинного походження (Directive 2001/83/EC).

Залежно від складу такі ЛЗ можуть бути моно-компонентними або містити комбінацію АФІ у формі рослинних субстанцій (Гепатофіт збір, виробник

ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»»; Фітоцистол збір, виробник ПрАТ «Лік-трави») та/або рослинних препаратів (Гепабене капсули, виробник «Меркле ГмбХ»; Неокардил капсули, виробник ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА»; Синупрет® сироп, виробник «Біонорика СЕ»; Седаристон® капсули, виробник «Адванс Фарма ГмбХ»). Здебільшого у склад рослинного ЛЗ входять АФІ, одержані за окремим технологічним процесом. Тобто

рослинну сировину екстрагують окремо з подальшим доведенням до необхідної форми (рідкий, густий або сухий екстракт). Однак у деяких випадках у склад ЛЗ можуть входити АФІ, одержані шляхом екстракції суміші рослинної сировини (Тривалумен капсули, виробник ПАО НВЦ «БХФЗ») (ДРЗЛ, 2025).

Комбінація декількох рослинних АФІ може значно розширювати діапазон фармакологічної дії ЛЗ та/або підсилювати дію один одного. Це може бути безперечною перевагою комбінованих ЛЗ над монопродуктами. Проте введення у склад додаткових АФІ значно збільшує і без того широкий спектр фітохімічних конститuantів, що потенційно ускладнює стратегію контролю готового продукту.

Стабільна якість продуктів рослинного походження може бути забезпечена лише за умови чіткого та детального визначення вихідних рослинних матеріалів. Тому характеристика рослинного ЛЗ, що включає детальне оцінювання ботанічних і фітохімічних аспектів рослинної сировини, подальше виробництво АФІ та готового продукту, є важливим елементом розроблення специфікацій. Варто зазначити, що насамперед специфікації призначені для визначення якості, а не для встановлення повної характеристики. Вони повинні зосередитися лише на тих характеристиках продукту, які є визначними з огляду безпеки й ефективності рослинної сировини, АФІ та ЛЗ на їхній основі (GL on spec., 2022).

Ключовими елементами специфікації рослинного ЛЗ є тести ідентифікації та кількісного визначення, що є обов'язковими до виконання, згідно зі стратегією контролю якості. Вибір конститuantів, що мають бути ідентифіковані або кількісно визначені, залежить від того, який тип АФІ входить до складу ЛЗ: стандартизована, кількісно визначена або інша субстанція/препарат. Це впливає на вибір і критерії прийнятності об'єкта ідентифікації та кількісного визначення: компоненти з відомою терапевтичною активністю, активні або аналітичні маркери. З огляду на специфічну й складну природу рослинних ЛЗ маркери можуть демонструвати якість цих продуктів. Тому їх вибір має бути обґрунтованим, відповідати їхньому призначенню у процесі контролю (ідентифікація, кількісне визначення, вивчення стабільності). Проте для деяких комбінованих продуктів ідентифікацію та кількісне визначення індивідуальних АФІ у рослинному лікарському засобі реалізувати важко, а іноді неможливо. Тому для вирішення таких складних завдань необхідні чіткі алгоритми вибору оптимальної стратегії контролю (GL on spec, 2022; GL on quality of HMP, 2022).

Отже, якість комбінованого ЛЗ повинна бути гарантована та продемонстрована, відповідно до чинних

вимог, викладених у Додатку I Директиви 2001/83/ЄС, та поточних рекомендацій з якості ЄС і ІСН. Інструментами для розроблення і реалізації стратегії контролю комбінованого рослинного лікарського засобу можуть бути відповідні настанови Європейського агентства лікарських засобів (далі – ЕМА), ключовою з яких щодо даних об'єктів є настанова з якості комбінованих рослинних ЛЗ (Directive 2001/83/EC; GL on spec, 2022; GL on quality of HMP, 2022; GL on quality of comb. HMP, 2008; GL on decl., 2010).

Мета дослідження – вивчити та проаналізувати європейські нормативні вимоги до якості комбінованих рослинних лікарських засобів. Оцінити перспективи їх імплементації на етапах розроблення специфікації, методів аналізу та стратегії контролю у процесі виробництва.

Матеріали та методи дослідження. Під час проведення дослідження було використано бібліосемантичний метод. Матеріалами дослідження були настанови ЕМА, Директиви ЄС, Державна фармакопея України (далі – ДФУ), Європейська фармакопея (далі – ЄФ) та Державний реєстр лікарських засобів України.

Результати дослідження та їх обговорення. АФІ ЛЗ рослинного походження за своїм хімічним складом є мультикомпонентними системами, які здебільшого складно схарактеризувати належним чином. Окрім того, рослинні АФІ мають природне походження, тому умови вирощування і переробки вихідної сировини та технологічні параметри процесів виробництва АФІ можуть істотно впливати на варіабельність їхнього хімічного складу. У комбінованих рослинних ЛЗ контроль якості може бути ще більш ускладненим, з огляду на потенційну можливість впливу конститuantів декількох АФІ на результати аналізу (Annex 7 of GMP; GL on GACP, 2024).

Очікується, що контроль якості комбінованих ЛЗ має полягати в повному тестуванні, відповідно до специфікації, яка встановлена на основі результатів клінічних досліджень. Однак більшість зареєстрованих у ЄС лікарських засобів, які містять кілька АФІ рослинного походження, належать до категорії традиційних лікарських засобів. Нормативно-правовою базою для регулювання даної категорії рослинних ЛЗ є Директива 2004/24/ЄС. Специфікації традиційних ЛЗ рослинного походження не повинні ґрунтуватися на результатах клінічних випробувань, а враховують досвід їх тривалого застосування в медичній практиці. Через складність природи продуктів, які містять кілька АФІ, може бути важко продемонструвати відповідність чинним вимогам ЄС щодо якості (GL on spec, 2022; GL on quality of comb. HMP, 2008; Directive 2004/24/EC).

Якість комбінованого рослинного ЛЗ, загалом, має бути гарантована та продемонстрована відповідно до чинних настанов. Рослинний лікарський засіб має бути проконтрольований за всіма відповідними параметрами, має бути гарантована його стабільність. Зокрема, обов'язковими тестами є ідентифікація та кількісне визначення кожного АФІ, що входять у склад готового продукту. Якщо ідентифікація, кількісне визначення або демонстрація стабільності індивідуального АФІ не можуть бути реалізовані, необхідно вивчити та запровадити альтернативну стратегію контролю, що включатиме валідацію технологічного процесу, розроблення програми контролю у процесі виробництва (ІРС), ведення протоколів виробництва, ідентифікацію АФІ безпосередньо перед введенням у процес. Проте в жодному разі не дозволяється виключення цих тестів, адже вимоги з якості комбінованих лікарських засобів є загальними до всіх рослинних засобів. Альтернативою може бути зменшення кількості АФІ у складі лікарського засобу, з метою забезпечення виконання всіх необхідних

тестів. Якщо проводиться спільний аналіз, специфікація АФІ повинна додатково включати ліміти вмісту для загального маркера (якщо він відрізняється від фармакопейного маркера), з метою його відображення під час проведення аналізу готового продукту. У відповідних випадках ті самі принципи застосовуються до контрольних випробувань, які проводяться на проміжній стадії процесу виробництва рослинного лікарського засобу (GL on spec, 2022; GL on quality of HMP, 2022; GL on quality of comb. HMP, 2008).

Враховуючи вищезгадані потенційні складнощі, ЕМА розглядає спеціальні підходи щодо ідентифікації та кількісного визначення кожного АФІ у складі комбінованого рослинного ЛЗ, в окремій настанові. Згідно з даною настановою, до ідентифікації та кількісного визначення АФІ застосовуються нижченаведені вимоги (GL on quality of comb. HMP, 2008).

Ідентифікація індивідуальних АФІ у складі ЛЗ (згідно з деревом рішень, зображеним на рис. 1):

а) якщо у складі АФІ присутні компоненти з відомою терапевтичною активністю або активні маркери

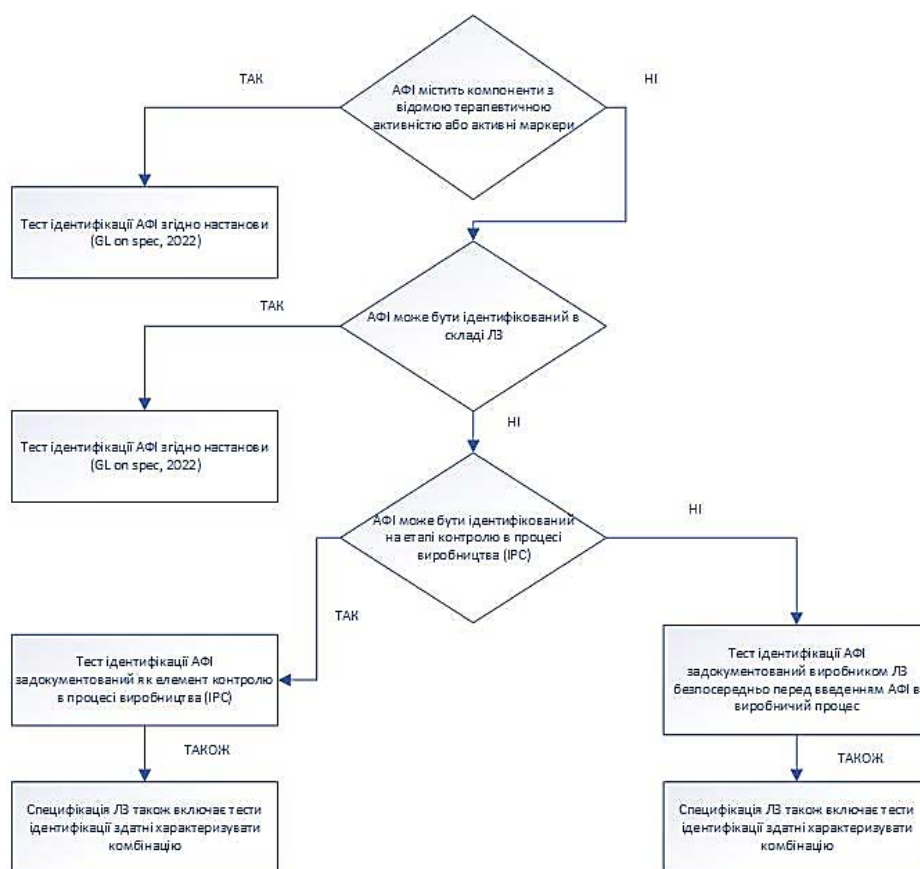


Рис. 1. Дерево рішень ідентифікації індивідуальних АФІ у складі комбінованого ЛЗ рослинного походження

(стандартизовані або кількісно визначені субстанції/препарати), ідентифікація такого АФІ має проводитись відповідно до загальних вимог до специфікації ЛЗ рослинного походження (GL on spec, 2022):

- ідентифікаційні випробовування мають встановлювати специфічну ідентичність АФІ у ЛЗ, бути оптимальними щодо розпізнавання можливого вмісту домішок/замінників;

- ідентифікація тільки за часом утримування не вважається специфічною. Проте допускається комбінація хроматографічних методів (ТШХ + ВЕРХ) або комбінація різних методів в одному випробуванні (ВЕРХ з УФ-діодною матрицею, ВЕРХ/МС або ГХ/МС);

- для ЛЗ, що містять подрібнені (порошкоподібні або різані) рослинні субстанції, у комбінації з іншими методами можуть бути використані мікрота макроскопічні характеристики;

б) якщо у складі АФІ відсутні компоненти з відомою терапевтичною активністю або активні маркери (інші субстанції/препарати):

- кожен АФІ, якщо це можливо, має бути ідентифікований у складі ЛЗ за аналогічних умов до стандартизованих або кількісно визначених екстрактів;

- відсутність можливості ідентифікації індивідуальних АФІ у ЛЗ має бути обґрунтованою, усі аналітичні методи, придатні для ідентифікації (ДФУ/ЄФ «Методи аналізу»), мають бути досліджені;

- як додаткові дії, ідентифікацію активних субстанцій у рамках ІРС варто проводити на пізніх стадіях процесу виробництва ЛЗ (де аналіз ще можливий);

- якщо випробовування в рамках ІРС неможливі, ідентифікацію субстанцій відповідно до їхніх специфікацій треба проводити безпосередньо перед їх введенням у процес виробництва ЛЗ;

- проведення випробувань ідентифікації має бути задокументовано (досє виготовлення серії, валідація процесу);

- специфікації під час випуску ЛЗ мають включати тести, придатні для ідентифікації комбінації (характерні відбитки пальців). Кількість застосованих методів має забезпечувати належну характеристику комбінації (GL on spec, 2022).

Кількісне визначення індивідуальних АФІ у складі ЛЗ (згідно з деревом рішень, зображеним на рис. 2):

а) якщо у складі АФІ присутні компоненти з відомою терапевтичною активністю або активні маркери (стандартизовані або кількісно визначені субстанції/препарати), такий АФІ має бути індивідуально визначений у складі ЛЗ. Кількісне визначення в такому разі має проводитись відповідно до валідованої та детально описаної процедури. За можливості, процедура має бути специфічною та стабільно відтворюваною. Якщо використання неспецифічної про-

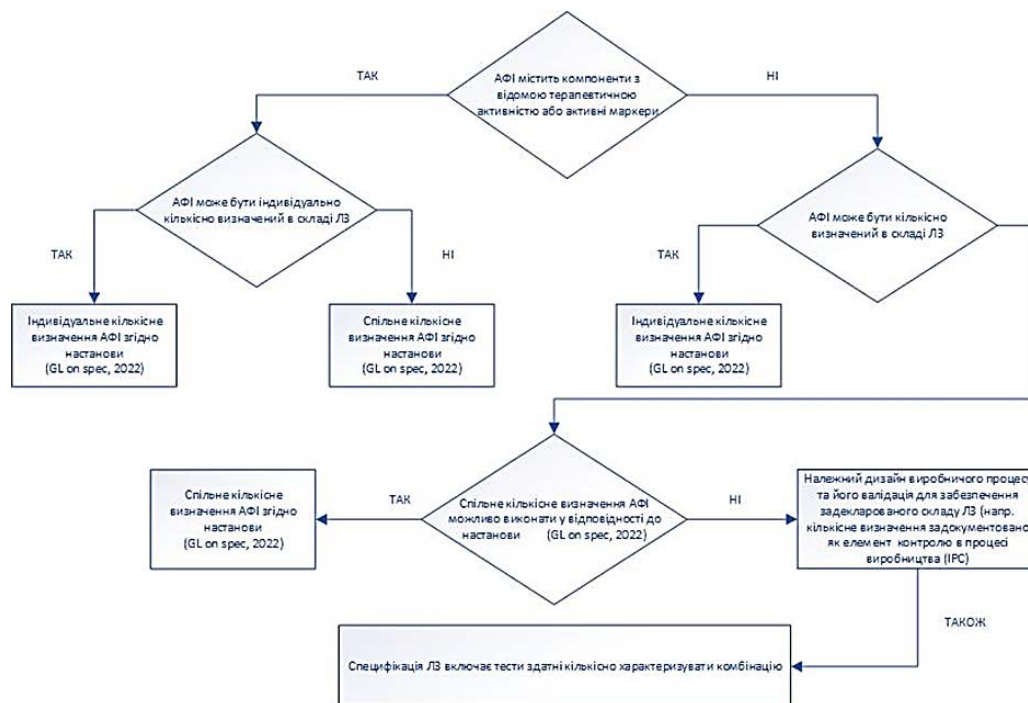


Рис. 2. Дерево рішень кількісного визначення індивідуальних АФІ у складі комбінованого ЛЗ рослинного походження

цедури є обґрунтованим, для досягнення загальної специфічності можуть бути використані інші допоміжні аналітичні методи. Наприклад, комбінація кількісного визначення методом УФ-спектрометрії з тестом ідентифікації (хроматографічні відбитки пальців). Якщо кількісне визначення індивідуальних АФІ неможливе, визначення може бути проведено спільно для двох або більше активних субстанцій за загальним маркером (GL on spec, 2022);

б) якщо у складі АФІ відсутні компоненти з відомою терапевтичною активністю або активні маркери («інші» субстанції/препарати), кожен АФІ, за можливості, має бути кількісно визначений у складі ЛЗ. Вимоги до кількісного визначення є аналогічними до вимог для стандартизованих або кількісно визначених АФІ. Варто зазначити, що для даної категорії АФІ також дозволяється спільне визначення, у разі неможливості індивідуального кількісного аналізу. Але варто зазначити, що визначення за спільним маркером надає обмежену інформацію щодо композиції активних субстанцій. Якщо спільне визначення визнано прийнятним – у специфікації для відповідних АФІ мають бути включені межі вмісту загального маркера (зокрема, додатково до фармакопейного маркера). Якщо кількісне визначення субстанцій у ЛЗ неможливе, має бути надане документальне обґрунтування, що всі фармакопейні методи аналізу, придатні для кількісного визначення, були досліджені. Важливим аспектом, що має гарантувати відповідність складу комбінованого ЛЗ заявле-

ним параметрам, є належний дизайн виробничого процесу та його валідація. Кількісне визначення має бути інтегроване у стратегію ІРС з метою формування та забезпечення якості комбінованого ЛЗ та бути задокументованим у досьє виготовлення серії. Специфікації під час випуску та впродовж строку зберігання ЛЗ повинні включати тести, придатні для кількісної характеристики комбінації (зокрема, напівкількісні відбитки пальців) (GL on spec, 2022).

Під час проведення аналізу запропонованих підходів можна говорити про те, що оптимальними щодо ідентифікації та кількісного визначення у складі комбінованого ЛЗ є стандартизовані або кількісно визначені АФІ. Проте, згідно з монографіями ДФУ/ЄФ на лікарську сировину і лікарські рослинні препарати (табл.), кількість таких інгредієнтів здебільшого невелика порівняно із загальним асортиментом субстанцій/препаратів, які можуть бути використані як АФІ (ДФУ 2014–2024., Ph. Eur., 2023–2024).

Отже, через обмеженість асортименту стандартизованих і кількісно визначених рослинних препаратів і, відповідно, вузький потенційний спектр терапевтичного застосування ЛЗ на їхній основі у складі комбінованих ЛЗ здебільше переважають АФІ з категорії «інші субстанції/препарати». Тобто АФІ, у складі яких компоненти з відомою терапевтичною активністю або активні маркери відсутні. За умов відсутності аналітичного маркера, за яким можна ідентифікувати та кількісно визначити АФІ у складі ЛЗ (наприклад, протопін як аналітичний маркер визначення екстракту

Таблиця

Стандартизовані та кількісно визначені лікарські рослинні препарати

Стандартизовані лікарські рослинні препарати ДФУ/ЄФ	
1	Алое екстракт сухий, стандартизований / <i>Aloes extractum siccum normatum</i>
2	Беладони листя екстракт сухий, стандартизований / <i>Belladonnae folii extractum siccum normatum</i>
3	Беладони листя настоянка, стандартизована / <i>Belladonnae folii tinctura normata</i>
4	Гінкго екстракт сухий, рафінований і кількісно визначений / <i>Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum</i>
5	Гіркокаштана насіння екстракт сухий, стандартизований / <i>Hippocastani seminis extractum siccum normatum</i>
6	Звіробоя екстракт сухий, кількісно визначений / <i>Hyperici herbae extractum siccum quantificatum</i>
7	Іпекакуани екстракт рідкий, стандартизований / <i>Ipecacuanhae extractum fluidum normatum</i>
8	Іпекакуани настоянка стандартизована / <i>Ipecacuanhae tinctura normata</i>
9	Касії листя екстракт сухий, стандартизований / <i>Sennae folioli extractum siccum normatum</i>
10	Каскари екстракт сухий, стандартизований / <i>Rhamni purshianae extractum siccum normatum</i>
11	Крушини кори екстракт сухий, стандартизований / <i>Frangulae corticis extractum siccum normatum</i>
12	Розторопші екстракт сухий, рафінований та стандартизований / <i>Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum</i>
13	Ревеню екстракт сухий, стандартизований / <i>Rhei extractum siccum normatum</i>
14	Стручкового перцю екстракт густий, стандартизований / <i>Capsici extractum spissum normatum</i>
15	Стручкового перцю настоянка стандартизована / <i>Capsici tinctura normata</i>
16	Стручкового перцю смола, рафінована та стандартизована / <i>Capsici oleoresina raffinata et normata</i>
17	Хінного дерева екстракт рідкий, стандартизований / <i>Cinchonae extractum fluidum normatum</i>
18	Чорниці плодів свіжих екстракт сухий, рафінований та стандартизований / <i>Myrtilli fructus recentis extractum siccum raffinatum et normatum</i>

трави рутки лікарської (*Fumaria officinalis* L.) у складі комбінації із стандартизованим екстрактом плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.), необхідно детально й обґрунтовано підходити до вибору спільного аналітичного маркера, розроблення належного дизайну технологічного процесу, його валідації та стратегії контролю на критичних стадіях. Відповідно, з метою гарантії та демонстрації стабільної якості комбінованих ЛЗ рослинного походження імплементація розглянутих підходів і вимог має бути обов'язковим елементом етапів розроблення, реєстрації та життєвого циклу ЛЗ загалом.

Висновки

1. Проведений аналіз свідчить про потенційну складність реалізації належної гарантії якості комбінованих ЛЗ рослинного походження, що насамперед пов'язана з їхнім мультикомпонентним складом.

2. З урахуванням потенційних складнощів, ЕМА пропонує спеціальні алгоритми щодо іден-

тифікації та кількісного визначення індивідуальних АФІ у складі комбінованого рослинного ЛЗ як ключових елементів його специфікації.

3. Визначено, що стратегія контролю якості комбінованих ЛЗ рослинного походження залежить від характеристик АФІ, а саме вмісту в них компонентів з відомою терапевтичною активністю або активних маркерів.

4. Встановлено, що більшість рослинних АФІ не є стандартизованими або кількісно визначеними субстанціями/препаратами. Отже, розроблення і реалізація стратегії контролю таких АФІ у складі ЛЗ є найбільш складним завданням.

5. За результатами проведеного дослідження можна говорити про перспективність і необхідність імплементації вимог ЕМА на етапах розроблення специфікації, методів аналізу та контролю у процесі виробництва комбінованих ЛЗ рослинного походження.

ЛІТЕРАТУРА

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/eng>.

Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>.

Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/162241/2005 Rev. 3, 18 January 2022). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/>.

Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/201116/2005 Rev. 3, 18 January 2022). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/>.

Guideline on quality of combination herbal medicinal products1 / traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006, 23 June 2008). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/>.

Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products' (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005, 11 March 2010). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/>.

Annex 7 "Manufacture of herbal medicinal products" of Good Manufacturing Practices (GMP) for medicinal products, Volume 4, Rules governing medicinal products in the European Union, current version. URL: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en.

Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin (EMA/HMPC/246816/2005 Rev. 1, 20 March 2024). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/>.

Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2004/24/oj/eng>.

Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Т. 3. Харків, 2014. 732 с.

Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 2. Харків, 2018. 336 с.

Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 3. Харків, 2018. 416 с.

Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 4. Харків, 2020. 600 с.

Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 7. Т. 1. Харків, 2024. 296 с.

European Pharmacopoeia. 11th ed. (11.0). Strasbourg, France : Council of Europe, 2023. Online version. URL: <https://pheur.edqm.eu/app/arch/search/>.

European Pharmacopoeia. 11th ed. (11.3). Strasbourg, France : Council of Europe, 2024. Online version. URL: <https://pheur.edqm.eu/app/arch/search/>.

REFERENCES

- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Retrieved from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/eng>.
- Derzhavnyi reistr likarskykh zasobiv Ukrainy [State Register of Medicinal Products of Ukraine]. Retrieved from: <http://www.drlz.com.ua/> [in Ukrainian].
- Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/162241/2005 Rev. 3, 18 January 2022). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/>.
- Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/201116/2005 Rev. 3, 18 January 2022). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/>.
- Guideline on quality of combination herbal medicinal products 1 / traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006, 23 June 2008). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/>.
- Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005, 11 March 2010). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/>.
- Annex 7 “Manufacture of herbal medicinal products” of Good Manufacturing Practices (GMP) for medicinal products, Volume 4, Rules governing medicinal products in the European Union, current version. Retrieved from: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en.
- Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin (EMA/HMPC/246816/2005 Rev. 1, 20 March 2024). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/>.
- Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Retrieved from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2004/24/oj/eng>.
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2014) [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed., Vol. 3. 732 [in Ukrainian].
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2018) [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed., Suppl. 2. 336 [in Ukrainian].
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2018) [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed., Suppl. 3. 416 [in Ukrainian].
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2020) [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed., Suppl. 4. 600 [in Ukrainian].
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2024) [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed., Suppl. 7. 296 [in Ukrainian].
- European Pharmacopoeia (2023). 11th ed. (11.0), Strasbourg, France: Council of Europe. Online version. Retrieved from: <https://pheur.edqm.eu/app/arch/search/>.
- European Pharmacopoeia (2024). 11th ed. (11.3), Strasbourg, France: Council of Europe. Online version. Retrieved from: <https://pheur.edqm.eu/app/arch/search/>.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2025

Стаття прийнята до друку 08.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Добровольний О.О. – ідея, збір і аналіз літератури, написання статті;

Давтян Л.Л. – коректування статті, висновки.

Електронна адреса для листування з авторами: dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com